

氏 名	岸 本 航
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 4553 号
学位授与年月日	平成 16 年 6 月 30 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当者
学 位 論 文 名	Cytochrome P450 2D Catalyze Steroid 21-Hydroxylation in the Brain (チトクロム P450 2D は脳内でステロイド 21 位水酸化反応を触媒する)
論文審査委員	主 査 教 授 舩 江 良 彦 副主査 教 授 岩 尾 洋 副主査 教 授 渡 邊 恭 良

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】脳内では多種の神経伝達物質の生合成が複雑に制御されており、最近では各種ステロイドが末梢とは独立して脳内で生合成され、それら神経ステロイドが様々な神経作用を有することが分かってきている。チトクロムP450 2D (CYP2D) は主に肝臓に発現し、抗精神病薬や 遮断薬等の解毒・代謝に関与している。そのCYP2Dは肝外組織である脳にも発現が確認されているが、脳内でのその役割については解明されていない。本研究では、CYP2Dが脳内で神経ステロイドの調節に関与している可能性について検討を行った。

【材料および方法】酵母に発現させた各CYP2D分子種発現系ミクロソームおよびラット脳ミクロソームを各種阻害剤あるいは抗体存在下で神経ステロイドと反応させた。神経ステロイドの定量はLC-MS/MSを用いた。脳内でのCYP2Dの発現に関しては、RT-PCR法およびWestern blot法を用いた。

【結果】各CYP2D分子種の中でも、脳に発現の認められるラットCYP2D4およびヒトCYP2D6は神経ステロイド代謝活性を有し、プロゲステロンおよび17 水酸化プロゲステロンの21位水酸化体を生成した。ラット脳ミクロソームにおいて確認された本活性は、抗P450c21抗体では阻害されなかったが、CYP2D特異的阻害剤および抗CYP2D抗体で阻害された。また、強力なGABA_A受容体のmodulatorであり、抗不安・鎮静作用を有するアロプレグナノロンの21位水酸化に対しても脳内CYP2Dは活性を有し、抗うつ薬であるフルオキセチンによりその活性は強く抑制された。

【結論】脳内に発現する CYP2D はステロイド 21 位水酸化酵素として機能するだけでなく、代表的な神経ステロイドのひとつであるアロプレグナノロンの調節にも関与していると考えられる。フルオキセチンのような中枢移行性の抗うつ薬がその調節に影響をおよぼすことから、フルオキセチンの薬理作用のひとつが脳内 CYP2D を介したアロプレグナノロンの脳内濃度上昇に起因する可能性を示唆するものである。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

脳内では多種の神経伝達物質の生合成が複雑に制御されており、最近では各種ステロイドが末梢とは独立して脳内で生合成され、それら神経ステロイドが様々な神経作用を有することが分かってきている。チトクロムP450 2D (CYP2D) は主に肝臓に発現し、抗精神病薬や 遮断薬等の解毒・代謝に関与しているが、肝外組織である脳に発現するCYP2Dの脳内での役割については解明されていない。本研究では、CYP2Dが脳内で神経ステロイドレベルの調節に関与している可能性について検討を行った。

各CYP2D分子種の中でも、脳に発現の認められるラットCYP2D4およびヒトCYP2D6は神経ステロイド代謝活性を有し、プロゲステロンおよび17 水酸化プロゲステロンの21位水酸化体を生成した。ラット脳ミクロソームにおいて確認された本活性は、末梢でステロイド21位水酸化反応を触媒するP450c21に対する抗体では阻害されなかったが、CYP2D特異的阻害剤および抗CYP2D抗体で阻害された。さらに、脳内CYP2Dは、強力なGABA_A受容体の

modulatorであり、抗不安・鎮静作用を有するアロプレグナノロンの21位水酸化に対しても活性を有し、その活性はin vivoで脳内アロプレグナノロン濃度を上昇させるフルオキセチンにより強く抑制された。

本研究から、著者は、CYP2D が脳内でステロイド 21 位水酸化酵素として機能することを明らかにするとともに、フルオキセチンの薬理作用のひとつが脳内 CYP2D を介したアロプレグナノロンの脳内濃度上昇に起因する可能性を示唆した。よって、著者は博士（医学）の学位を授与されるに値するものと判定される。